

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 142 号 氏名 彭 井

論文審査担当者 主査 善岡 克次

副査 横田 崇

副査 中尾 真二

### 学位請求論文

題 名 Distinct roles of Rheb and Raptor in activating mTOR complex 1 for the self-renewal of hematopoietic stem cells  
「造血幹細胞の自己複製に必要な mTOR 複合体 1 の活性調節において、Rheb および Raptor は異なる役割を果たす」

掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 雑誌  
第 495 巻第 1 号 1129 頁～1135 頁 平成 30 年 1 月掲載

造血幹細胞は自己複製能及び多分化能を持ち、恒常的な造血システムの維持に寄与している。造血幹細胞の自己複製の調節においては、細胞周期やストレス応答シグナルなどの様々な内的因子に加え、骨髓微小環境を構成する外的因子もまた重要な役割を果たすことが知られている。mTOR キナーゼ複合体 1 (mTORC1) は、アミノ酸、成長因子、糖などの栄養環境変化に応じて、その活性が変動し、細胞の成長、生存、代謝など重要な生命機能に関わる。mTORC1 の活性調節は、造血幹細胞の維持に重要な役割を果たしていることから、mTORC1 活性を司る栄養素やそのシグナル伝達経路も幹細胞の運命決定に深く関わると考えられる。しかし、造血幹細胞において、いかに mTORC1 活性が調節されているのか、未だ明らかにされていない。

本研究では、mTORC1 シグナルの上流経路の一つとして PI3K-AKT-TSC 経路に着目し、その経路に必須の分子である Rheb の役割を評価した。まず、薬剤誘導的 Rheb 欠損マウスを用い、全身の組織で Rheb 欠損させ、造血細胞の表現型を解析した。Rheb 欠損により、末梢血中の骨髓球系細胞の増加、骨髓及び脾臓中での未分化細胞（幹・前駆細胞）の増加が観察された。造血幹細胞の機能評価として、放射線照射マウスへの骨髓細胞移植を実施したところ、Rheb 欠損骨髓細胞の造血再構築能が低下していることが判明した。そこで、定常状態における造血幹細胞の自己複製能を正確に評価するため、まず競合細胞とともに移植し、レシピエントマウスの骨髓がドナー細胞によって安定的に再構築された後、薬剤を投与することにより Rheb 欠損を誘導した。その結果、予想に反し、Rheb 欠損細胞は、野生型細胞と同等に造血組織を長期的に維持する能力を有し、造血幹細胞集団の異常も認められなかったことから、自己複製において Rheb は必須ではないと考えられた。また、Rheb 欠損造血幹細胞は、放射線照射ストレスの状態においても野生型とほぼ同等の造血能が保たれていることが確認された。一方、mTORC1 活性に必須のコンポーネントである Raptor の欠損マウスを用い、同様の実験を実施したところ、極めて重篤な造血不全状態に陥ることを観察した。以上の結果より、造血幹細胞の自己複製能の維持のためには、mTORC1 活性そのものは必要であるものの、その上流として PI3K-AKT-TSC 経路は重要ではないと考えられた。

造血幹細胞の自己複製調節機構は未だ不明な点が多い。本研究によって、PI3K-AKT-TSC 経路非依存的な mTORC1 活性化経路が重要であることが明らかとなった。今後、アミノ酸によって活性化される経路など、他の経路の機能評価をする必要があると考えられた。本研究による成果は、造血幹細胞の本態解明の一助となり、学位授与の値する重要な発見であると評価した。